



10/509605

REC'D 30 JUN 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 DEC. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

5 AVRIL 2002 à l'INPI REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU 0204222 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 5 AVR. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 18886-ASP			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES FICHS DATE 5 AVRIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 0204222		DB 540 W / 250639	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			18886-ASP		
6 MANDATAIRE					
Nom			JAGUELIN-GUINAMANT		
Prénom			Sylvie		
Cabinet ou Société			LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert			
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex (France)		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01.55.72.68.07		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01.55.72.72.13		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets				VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. GUICHET	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

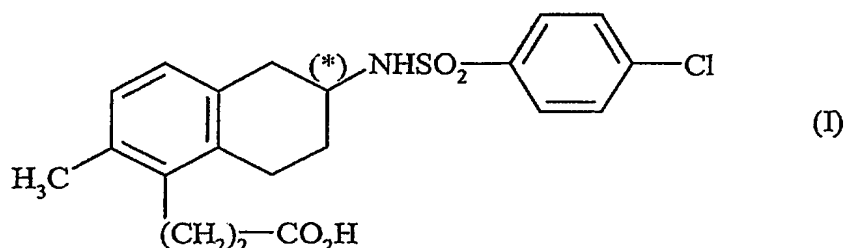
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste des TP-récepteurs et de l'aspirine.

5 Le thromboxane A_2 (TXA_2) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreux désordres de la circulation sanguine. Le thromboxane A_2 est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés cellulaires prolifératives et pro-adhésives.

10 Le TXA_2 et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que l'endoperoxyde (PGH_2), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés les TP-récepteurs.

Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les désordres circulatoires dus à la production excessive de thromboxane A_2 . Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs
15 antagonistes des TP-récepteurs, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant antithrombotique.

Ce composé inhibe sélectivement l'agrégation des plaquettes sanguines induite par une activation des TP-récepteurs. Ce composé présente de plus des propriétés antiathérosclérotiques après administration par voie orale.

5 Nous avons présentement découvert que l'association du composé A et de l'aspirine permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

Il a été décrit dans la littérature que certaines associations d'agents antiagrégants plaquettaires comme le dipyridamole et l'aspirine ont des effets additifs et que cette association s'est révélée intéressante pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

10 D'autres associations d'agents antiagrégants plaquettaires avec l'aspirine ont été décrites dans la littérature. Ces agents antiagrégants agissant sur des voies d'agrégation plaquettaire (comme les voies purinergiques, ADP) qui sont différentes de celles de l'aspirine qui agit par voie du métabolisme de l'acide arachidonique, il était attendu d'observer des effets additifs d'activité entre ces composés.

15 L'association, objet de la présente invention, est, quant à elle, complètement différente : le composé A et l'aspirine agissent tous les deux sur les voies du métabolisme de l'acide arachidonique : le premier agit en inhibant de manière irréversible les cyclo-oxygénases qui transforment l'acide arachidonique en endoperoxyde (PGH₂), le second agit en s'opposant à l'activité de certains métabolites de l'acide arachidonique comme le
20 thromboxane A₂, les isoprostanes et l'endoperoxyde.

De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et de l'aspirine permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir.

25 Cet effet synergique a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye. Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est

potentialisée en présence d'aspirine et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et l'aspirine peuvent se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

- 10 Parmi les sels d'addition de l'aspirine, on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable comme les acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, tartrate, le sel de lysine, etc...

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

- 15 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et d'aspirine, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

- 20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces pathologies incluent à titre non limitatif l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial ou vasculaire qui accompagne des maladies comme l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les troubles du système cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou les troubles thrombo-emboliques associés notamment à l'athérosclérose.

Les associations selon l'invention ont été étudiées et l'effet de synergie a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye.

Ce test est basé sur le modèle décrit initialement par Roux et Coll. (Thromb Haemost 71 : 252-256, 1994). Les cobayes sont anesthésiés par la kétamine + xylazine (90 + 12) mg.kg i.m.. La trachée est canulée et les animaux sont maintenus à respiration spontanée. La veine jugulaire est canulée, permettant l'administration intraveineuse des produits à tester. L'artère carotide est isolée, une sonde Doppler est installée permettant la mesure du flux sanguin artériel. Après stabilisation, une lésion de la paroi artérielle est créée par une pince, appliquée distale de la sonde Doppler. Suite à cette lésion, le flux sanguin diminue. Quand le flux atteint le niveau zéro, l'artère est secouée légèrement, ce qui permet de restaurer le flux. Le processus de thrombose continue conduisant de nouveau à une diminution et un arrêt du flux. Les phénomènes thrombotiques conduisent donc à un cycle de réductions de flux (CFR) qu'on observe pendant une période de 20 minutes. Après cette période, l'animal est traité ou non avec le composé (A) et on observe de nouveau pendant une période de 20 minutes les CFR. Ces expériences sont réalisées chez des animaux contrôles ou chez des animaux traités par voie intraveineuse avec de l'aspirine (2 mg/kg).

Cette étude a été réalisée avec le sel de sodium de l'isomère (R) du composé (A).

Les résultats démontrent que 10 ± 1 CFR/20 min sont observés chez les animaux non traités. Le composé (A), administré par voie intraveineuse, diminue de façon dose-dépendante les CFR ; un effet significatif est obtenu dès la dose de 0,3 mg/kg (5 ± 2 CFR/20 min). Une inhibition quasi totale (2 ± 2 CFR/20 min) est obtenue avec une dose de 1 mg/kg.

Chez les animaux traités à l'aspirine, 8 ± 1 CFR/20 min sont observés ; cette valeur n'est pas différente de celle obtenue chez les animaux contrôles.

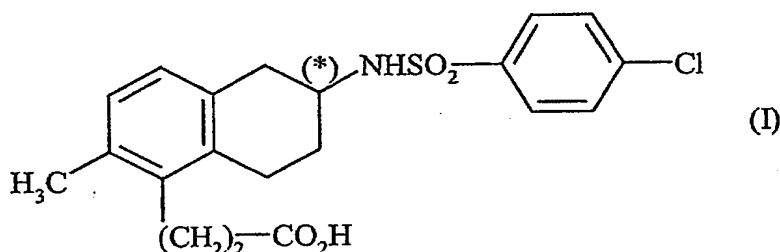
Le composé (A), administré par voie intraveineuse chez les animaux déjà sous aspirine, diminue de façon dose dépendante les CFR ; un effet significatif est maintenant obtenu dès la dose de 0,01 mg/kg (5 ± 1 CFR/20 min), et une inhibition quasi complète est obtenue avec une dose de 0,1 mg/kg (2 ± 1 CFR/20 min).

Ces résultats démontrent d'abord la puissante activité antithrombotique du composé (A), actif dès la dose de 0,3 mg/kg.

De plus, en présence d'une dose d'aspirine telle qu'elle ne provoque pas d'effet antithrombotique, l'activité antithrombotique du composé (A) est potentialisée et augmenté d'au moins 30 fois. En effet, dès la dose de 0,01 mg/kg, cet effet est observé. Ceci signifie qu'il existe un effet de synergie très important lorsque ces deux principes actifs sont administrés simultanément.

REVENDECATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10 4- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

15 5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

6- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

5 8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-ASP	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0204212	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VERBEUREN	
Prénoms		Tony	
Adresse	Rue	60 bis, rue Aristide Briand	
	Code postal et ville	78540	VERNOUILLET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAVIELLE	
Prénoms		Gilbert	
Adresse	Rue	1, avenue Lily	
	Code postal et ville	78170	LA CELLE SAINT CLOUD (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CIMETIERE	
Prénoms		Bernard	
Adresse	Rue	37, cours de Vincennes	
	Code postal et ville	75020	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 5 avril 2002 S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2. :

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-ASP	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0204222	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VALLEZ	
Prénoms		Marie-Odile	
Adresse	Rue	4, allée des Charmilles	
	Code postal et ville	77420	CHAMPS SUR MARNE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 5 avril 2002  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.